



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

VINICIUS MAGALHÃES FERREIRA

**A XENOBIOLOGIA:
DNA AO XNA**

Trabalho de Conclusão de Curso no formato de artigo científico ao Uni-CEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Creuza do Espírito Santo Barros.

Brasília

2016

A XENOBIOLOGIA: DNA AO XNA

Vinicius Magalhães Ferreira¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

Resumo

É inquestionável a importância do desvendamento da estrutura do DNA e o conhecimento sobre o dogma central da biologia molecular. Inúmeros melhoramentos surgiram desde então com relação à manipulação e estudo do código genético. No entanto, apesar do DNA estar presente na grande maioria dos seres vivos ele não é perfeito. A instabilidade do DNA e RNA e a capacidade de armazenamento informacional limitada despertaram uma hipótese: Será que é possível aprimorar os atributos do DNA? O campo da xenobiologia responde a essa questão com uma inovação tecnológica oriunda da engenharia química de polímeros genéticos sintéticos os chamados “Xeno Nucleic Acids”. A proposta desse artigo é uma revisão narrativa que pretende descrever as características do DNA e conhecer o que leva a criação de formas alternativas sintéticas desse biopolímero, assim elencando as principais aplicabilidades e consequências dessa área relativamente antiga e desconhecida que pode revolucionar em um futuro não tão distante a maneira de se pensar em biologia molecular.

Palavras-chave: DNA, biologia sintética, xenobiologia, polímeros genéticos sintéticos, modificações químicas na base, modificações químicas no esqueleto.

THE XENOBIOLOGY: DNA TO XNA

Abstract

It is unquestionable the importance of unveiling DNA structure and the knowledge about the central dogma of molecular biology. Countless improvements emerged since then related to the manipulation and study of the genetic code. However, despite the presence of DNA in most living beings, DNA it is not perfect. The instability of DNA and RNA, and the limited informational storage capacity awakened a hypothesis: Would it be possible to enhance the attributes of DNA? Xenobiology's field answers to this question with a technological innovation native of chemical engineering of synthetic genetic polymers called Xeno Nucleic Acids. The article proposal is a narrative review that intends to describe the DNA characteristics and recognize what leads to the creation of alternative synthetic forms of this biopolymer thereby, listing main applicabilities and consequences of this area that is relatively old and unknown, which can revolutionize in a not so distant future the way of thinking in molecular biology.

Key-words: DNA , synthetic biology, xenobiology, synthetic genetic polymers , base chemical modifications, backbone chemical modifications.

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília- UniCEUB.

²Biomédica, MsC em Palogia Molecular - UnB, PhD em Biologia Molecular - UnB, Professora de Biomedicina e Biologia do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1. Introdução

Há mais de 60 anos através do célebre e clássico artigo de Watson e Crick houve o desvendamento estrutural de uma das biomoléculas mais intrigantes e estudadas do mundo moderno o DNA (“Deoxyribonucleic acid”) (CRICK; WATSON, 1953). O trabalho desses dois pesquisadores colocou em xeque a teoria estrutural de tripla hélice proposta por nada mais nada menos que um dos maiores químicos do século XX, Linus Pauling e seu assistente Robert Corey (OSU, 2016). A ênfase do artigo versa sobre a explanação de como é o arcabouço desse biopolímero que habita o interior da maioria das células nucleadas eucarióticas, células procarióticas e vírus. As complementaridades entre as bases nitrogenadas purinas e pirimidinas e o entrelaçamento das duas fitas em formato de dupla hélice resumem o artigo. O impacto desse marco epistemológico foi inusitado e abismal para a ciência da época especialmente para o campo da biologia molecular e provocou a criação de um novo paradigma que iria revolucionar o modo de se interpretar as células e os vírus. Essa visão sobre a base fundamental da genética tem apoiado os avanços na compreensão e manipulação genética ao longo dos últimos tempos beneficiando assim a criação e melhoramento de serviços e produtos em diversas áreas como: saúde, alimentos, justiça entre outros (TRAVERS; MUSKHELISHVILI, 2015).

Ainda hoje, pesquisadores do mundo todo tentam compreender os segredos intrínsecos e extrínsecos sobre o DNA e o RNA (“Ribonucleic acid”) e os frutos implicados sobre estes. Mas quais as propriedades desses biopolímeros que favorecem a sua ubiquidade? Porque o DNA e RNA são responsáveis pelo HD (“Hard drive”), dos seres? E não outras estruturas químicas similares de polímeros? A natureza demorou milhões de anos para modelar uma molécula da hereditariedade que armazena informações através de uma sequência de bases que irão codificar proteínas ou RNAs funcionais. Atualmente ainda é evolucionariamente desconhecido o porquê do DNA, mas o que se sabe é uma molécula quimicamente estável no núcleo das células e ainda possui capacidade de reparo, permitindo que a informação seja transmitida de geração em geração sem que haja degradação (ALBERTS, 2010). A resposta para essas perguntas podem ser respondidas por um campo antigo, porém desconhecido a xenobiologia.

Os antigos gregos incluindo Aristóteles já discutiam a ideia de “Generatio spontanea”, que é a formação de uma espécie de vida a partir de matéria inanimada ou inorgânica. Considerado inviável por Pasteur, o famoso cientista descartou a hipótese de

abiogênese (SCHMIDT, 2010). Até que em 1952 na Universidade de Chicago, Stanley Miller e Harold Urey defenderam a hipótese de que compostos orgânicos essenciais para a vida celular poderiam ser criadas a partir de condições específicas laboratoriais. Miller conseguiu obter aminoácidos em seu experimento através de um aparato feito para circular substâncias (CH_4 , NH_3 , H_2 e H_2O) sobre uma descarga elétrica (MILLER, 1953).

A etimologia da palavra “xeno” vem do grego que significa estranho ou estrangeiro (POZZOBON, 2011). Portanto a xenobiologia trata de um estudo de organismos não encontrados na natureza e que ainda não é conhecido pela ciência por isso abrangendo a síntese e a manipulação de sistemas e dispositivos biológicos. A xenobiologia está intimamente ligada com a exobiologia, o estudo da origem da vida, o estudo da química dos sistemas vivos e principalmente a biologia sintética. Considerada uma subcampo da biologia sintética a xenobiologia é interdisciplinar, apresentando conexão com a engenharia genética, microbiologia, nanotecnologia, bioquímica e tecnologia da informação (SCHMIDT, 2010).

Existem vários objetivos que este campo tenta esclarecer, entretanto os mais notáveis são: revelar o conhecimento fundamental sobre a origem da vida, construir as chamadas protocélulas (células artificiais), e desenvolver formas de DNA e RNA sintéticos através da engenharia química e genética dessas moléculas denominando assim XNA (“Xeno nucleic acid”) (SCHMIDT, 2010).

A vida no planeta terra depende de quatro pares de bases nitrogenadas canônicas: adenina, timina citosina e guanina (A, T, C e G). O dogma central da biologia molecular está limitado a isso (CRICK, 1970). A grande pergunta é, e se for possível modificar quimicamente o DNA? Assim podendo se obter novas formas (XNAs) de se estocar informação gênica, e expandindo o alfabeto da vida que até então é escrito com apenas quatro letras. A gama de melhoramentos que isso pode provocar é gigantesca, assim podendo se desenvolver proteínas com novos aminoácidos acarretando em benefícios para o desenvolvimento de enzimas com maior capacidade catalítica, anticorpos e proteínas para tratamento de doenças, aumento da produção por parte das indústrias que trabalham com circuitos biológicos entre outras utilidades (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012).

No entanto é importante salientar que toda nova tecnologia pode ser usada para fins maléficos, como o bioterrorismo. Além disso, esse tema traz novas questões bioéticas para a pauta moderna (SCHMIDT; PEI, 2010).

Apesar da xenobiologia e as formas de XNAs serem temas aparentemente teóricos e futuristas, hoje já é uma realidade e existem avanços nessa área que já são significativos dessa maneira representando um choque nas fronteiras da ciência para que seja possível

avancar e dar novas expectativas e soluções a problemas atuais. No contexto atual existem numerosas formas de XNA a maior parte delas é baseada no “design” arquitetônico do DNA variando assim partes dele como a base nitrogenada, açúcar e o esqueleto. Com o entendimento sobre modificação química dos ácidos nucleicos e o uso de polimerases evoluídas é possível se descrever várias formas alternativas de polímeros genéticos. Os mais difundidos/promissores são: HNA (“Hexitol nucleic acid”), CeNA (“Cyclohexenyl nucleic acid”), FNA (“Flexible nucleic acid”), PNA (“Peptide nucleic acid”), LNA (“Locked nucleic acid”), TNA (“Threose nucleic acid”) e GNA (“Glycerol nucleic acid”) e outros que possuem modificações nas bases nitrogenadas (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012).

A partir do exposto, o trabalho objetivou a descrição a respeito do campo da xenobiologia focando nas principais formas sintéticas alternativas do DNA e na discussão das principais consequências dessa nova tecnologia.

2. Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica em formato narrativo, assim apresentando uma temática mais aberta, não se restringindo a uma questão definida e não exigindo um protocolo rígido para sua confecção, portanto a busca das fontes foi arbitrária e específica (CORDEIRO et al., 2007).

Para isso foram selecionados 41 artigos científicos nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, BIREME, MEDLINE, NCBI e Google acadêmico para levantar artigos publicados no período de 1953 a 2016 por meio da utilização e combinação das seguintes palavras-chave: DNA, XNA, biologia sintética, xenobiologia, DNA artificial, polímeros genéticos sintéticos, modificações químicas na base e modificações químicas no esqueleto. Foram pesquisados os mesmos termos no idioma inglês além de materiais disponíveis em endereços eletrônicos específicos e informações contidas no livro “A biologia molecular da célula” (ALBERTS, 2010).

3. Desenvolvimento

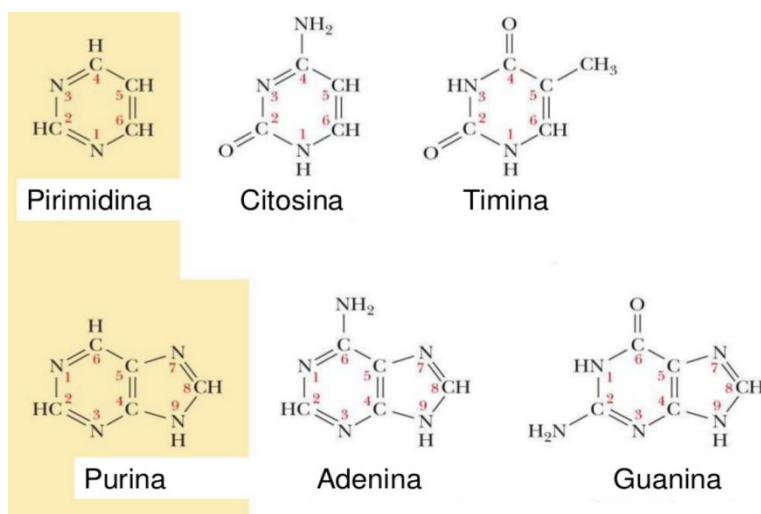
3.1 O DNA

O planeta terra é habitado por células que na verdade são fábricas químicas extremamente diversificadas que recebem substâncias das redondezas e transformam em matéria prima para o desenvolvimento de “cópias” de si próprias. Um melhor entendimento sobre as disparidades entre espécies veio depois da descoberta de Watson e Crick sendo possível saber que a vida é feita através de informações minuciosamente detalhadas e o que garante a variabilidade de espécies de organismos vivos e vírus é o material genético DNA e RNA (CRICK; WATSON, 1953). Para se ter formas de vida com um nível organizacional altamente complexo é necessário um conjunto gigantesco de informações codificadas. É uma característica universal dos organismos vivos essas informações serem armazenadas no interior da célula em um espaço mínimo, mas suficiente para arquivar os dados. Assim como os computadores que armazenam milhares de bytes em seus “HDs” que são traduzidos em softwares, imagens, músicas, vídeos entre outros, as células também armazenam informações hereditárias que são traduzidas em uma cor de pele ou cabelo, por exemplo. Ano após ano as capacidades de computadores vão melhorando assim podendo desenvolver novas tarefas assim se adaptando melhor aos usuários. Continuando essa comparação com as máquinas o material genético não fica estável, inalterado, portanto existem mudanças que acontecem constantemente na biologia há mais de 3,5 bilhões (estimação) de anos afinal a Entropia (grandeza física análoga à desordem) tende ao infinito assim fazendo que haja uma diversificação e evolução dos seres na Terra (ALBERTS, 2010).

A analogia da biologia com a computação pode ser feita por muitos para facilitar o entendimento da biologia molecular, porém essa comparação já está saindo da esfera surreal. Estudos já indicam a possibilidade de se converter dados computacionais (livro de 53 mil palavras, 11 imagens e um aplicativo em “javascript”) em uma cadeia de DNA. Os dados foram armazenados em pares de nucleotídeos, que recebem as informações em forma de código binário. Para ler tudo de volta, basta usar uma tecnologia de sequenciamento de DNA (CHURCH; GAO; KOSURI, 2012). Referenciais teóricos mostram que o DNA pode codificar dois bits por nucleotídeo ou 455 exabytes programa de ssDNA (“single stranded DNA”), sugerindo assim a sua adequação, em princípio, para o armazenamento em grande escala.

A vida é escrita apenas por um alfabeto de quatro letras A, T, C, G formando um código químico linear o DNA (Figura 1). Molécula extremamente simples, mas na qual tem uma incumbência complexa, direcionar o desenvolvimento de um organismo e a vida diária de uma célula, sendo assim passada hereditariamente através da divisão celular (CRICK, 1970). O que é intrigante é saber dessa capacidade tão acurada e quase ilimitada de se replicar. A permutação, inclusão, deleção dessas letras ao longo de uma sequência linear é o que permite a diversificação e a adaptação dos circuitos biológicos às necessidades ambientais.

Figura 1: Bases nitrogenadas do DNA.

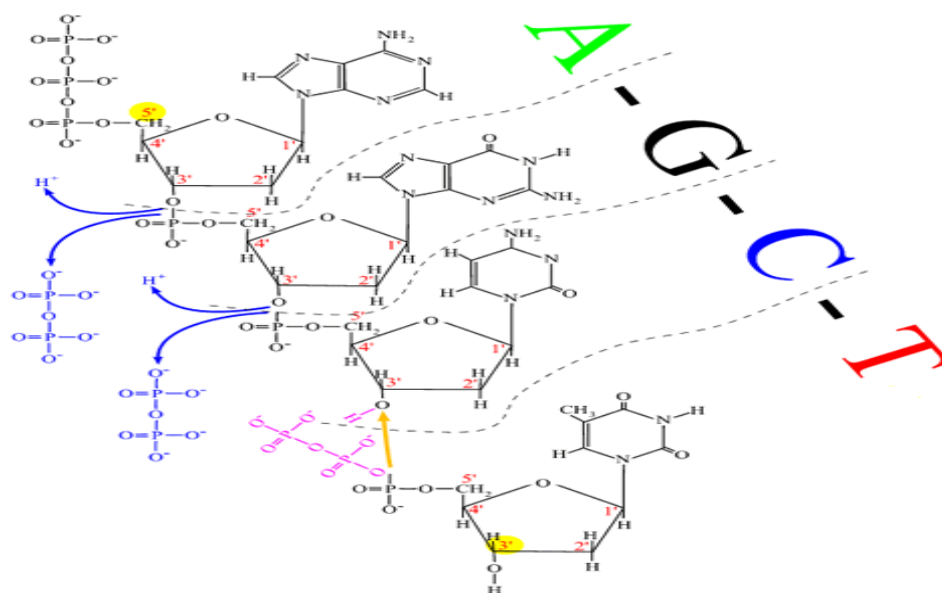


Fonte: Adaptado de Ácidos (2016).

O DNA é composto por polimerização de uma tripartite (Figura 2), base nitrogenada, grupamento fosfato, e um açúcar de cinco carbonos. A organização da molécula é esclarecida através de nucleotídeos, nos quais apresentam uma molécula de desoxirribose vinculada no carbono 3' e 5' com o grupamento fosfato através de uma ligação fosfodiéster formando a estrutura principal do DNA chamada de “esqueleto” que vai se alternando entre os nucleotídeos e formando uma longa fita. A desoxirribose também faz uma ligação covalente (ligação glicosídica) unindo-a com a base nitrogenada. A estrutura tridimensional do DNA é feita pela união de duas fitas antiparalelas (senso e anti-senso) que é mantida por ligações de hidrogênio entre as bases das duas fitas assim adquirindo o famoso formato de dupla hélice, formato de mais baixa energia devido às interações elétricas de repulsão e atração dos constituintes e o meio. Complementaridade entre as bases purinas (A e G) e pirimidinas (C e T) é essencial para manter o esqueleto equidistante das ligações e manter as

duas fitas unidas. Pela sua característica hidrofóbica os anéis das bases nitrogenadas tendem a ficar orientados para o interior da estrutura e o esqueleto, mais hidrofílico, fica mais exposto ao meio aquoso formando uma espécie de arcabouço de proteção às bases nitrogenadas que carregam mensagens biológicas (ALBERTS, 2010).

Figura 2: O nucleotídeo.



Fonte: Adaptado de Só Biologia (2016).

No entanto o DNA apresenta fendas (sulcos) devido às ligações glicosídicas que não estão exatamente opostas na dupla hélice formando assim um sulco maior e outro menor modelo proposto através de estudos de cristalografia (WING, 1980). Essa abertura que os sulcos promovem facilita a interação do DNA com o meio aquoso como, por exemplo, deixando mais exposto para ligação com polimerases ou outras enzimas e substâncias que irão replicar e reparar o DNA. Através dessa interação é possível descodificar (transcrição e tradução) uma sequência de nucleotídeos em uma sequência de aminoácidos processo conhecido como expressão gênica (ALBERTS, 2010).

O DNA não está isolado no interior das células, ele se encontra complexado com proteínas, íons, metais e grupamentos orgânicos. O grande fator que acarreta isso é o grupamento fosfato que por ter carga negativa no interior da célula, acaba atraindo outras moléculas sendo assim neutralizado, portanto dando uma carga eletrostática a toda molécula de DNA. O principal ligante do DNA são as histonas que fornecem a compactação deste,

recentemente as histonas tem sido relacionadas com a expressão gênica visto que esse contato é importante para a estabilização do nucleossomo, sendo sugerido que a falta desse contato pode enfraquecer a barreira transcrional (BINTU et al., 2012). Portanto com o desenvolver dos estudos da histona será possível criar fármacos que irão intervir nas histonas favorecendo ou não a expressão gênica e assim podendo curar doenças de cunho genético (SILVA, 2013).

Metais também se complexam com o DNA tendo como exemplo íons divalentes como o Mg^{+2} que faz ligações químicas com o sítio N7 das purinas, N3 das pirimidinas e com os radicais de oxigênio do grupamento fosfato tendo um papel significante para a estabilização da estrutura terciária do DNA (PASTERNAK; KOCOT; HORECKA, 2010). A função dos metais quando complexados com o DNA ainda é fruto de muitas investigações e a partir dessas investigações foi possível, por exemplo se desenvolver um fármaco contendo um metal de transição a Cisplatina que é um agente antineoplásico alquilante sendo usado em várias terapias em numerosos casos de câncer (DASARI; TCHOUNWOU, 2014).

Outro importante fator são as modificações epigenéticas que alteram a molécula de DNA (principalmente a metilação da citosina) tendo como resultado a expressão ou não de genes. Não é de hoje que estudos sobre a epigenética têm ganhado relevância isso porque eles têm sido associados a diversos tipos de cânceres e outras patologias (WEINHOLD, 2006).

É relatado ao redor do mundo que o DNA além de não estar isolado ele também apresenta diferentes polimorfismos estruturais contrapondo a estrutura duplex de Watson e Crick. Isso fica evidenciado em etapas específicas dos processos celulares *in vivo* como replicação, transcrição, reparo e recombinação. Dependendo do meio e da sequência de nucleotídeos o DNA pode apresentar diversas formas duplex conhecido com A-DNA, B-DNA, Z-DNA entre outros o avanço foi tão grande que atualmente existem poucas letras no alfabeto para se denominar novos formatos propostos de DNA, embora muitos dessas formas exijam uma revisão para se analisar detalhadamente se é realmente uma forma nova (GHOSH; BANSAL, 2003). O DNA dentro da célula se comporta de forma adaptativa ao meio apresentando estruturas de acordo com a presença da umidade, sequência de oligonucleotídeos, íons, proteínas ligantes e estresse superhelical (KAUSHIK et al., 2016). No entanto, a geometria química mais bem definida e a que está presente com maior probabilidade dentro da célula é a forma B-DNA que também é o modelo mais próximo daquele proposto por Watson e Crick (BASAL, 2003).

Outras formas estruturais de DNA também foram propostas e comprovadas *in vivo* como: “Harpin DNA”, “DNA Bubble”, “Curved DNA”, “Parallel-Stranded DNA”, “i-motif DNA” sendo as mais corriqueiras “G-Quadruplex”, “Triplex”, “Cruciform” e “Slipped DNA” tendo cada uma suas aplicabilidades intrínsecas. Essas conformações são termodinamicamente estáveis no interior da célula e provocam uma modulação do grau de superenrolamento do DNA consequentemente facilitando o recrutamento do maquinário enzimático resultando nos processos celulares já ditos.

O DNA como portador de informações altamente significativas tem que se manter preservado, porém como qualquer outra molécula orgânica é susceptível a degradação química. Reações de oxidação e hidrólise acontecem com o DNA *in vivo* em altas taxas representando assim a estabilidade limitada dessa molécula e sendo um fator preponderante para a senescência celular, mutagênese, carcinogênese e assim fazendo com que a comunidade científica busque formas alternativas de DNA. A hidrólise no DNA sobre condições fisiológicas geralmente ocorre na ligação glicosídica entre a base nitrogenada e a desoxirribose sendo esse sítio mais susceptível do que a ligação glicosídica que ocorre no RNA em um todo, o efeito final é a liberação de bases.

A desaminação também é outra reação que apesar de rara tem como alvo a citosina e a metilcitosina (metilação do DNA). Outras reações de desaminação são a transformação de adenina em hipoxantina (extremamente lesiva para o DNA devido ao mecanismo de reparo ser pouco eficiente) e guanina para xantina. Reações de oxidação são a maior fonte de dano ao genoma e inevitáveis em células com metabolismo aeróbico. ROS (“Reactive Oxygen Species”) como radicais hidroxil, peróxidos e superóxidos são conhecidos por seu caráter danoso e o efeito dessas moléculas no DNA é deletério. A geração de 8-hidroxi guanina é o resultado do “stress” oxidativo. A 8-hidroxi guanina faz pareamento preferencialmente com a adenina ao invés da citosina causando mutações depois da replicação. Formação de anéis saturado de pirimidinas também devido a oxidação que modifica a ligação dupla em simples entre o carbono 5 e 6 deixando o anel da molécula planar. O anel aplanado não é reconhecido, portanto não é codificante. Alquilação do DNA também é uma reação constante como fica evidenciado nos estudos com S-adenosilmetionina (molécula presente nas células) marcados (LINDAHL, 1993).

O RNA consegue apresentar uma vulnerabilidade (em geral) ainda maior quando comparado ao DNA isso devido ao seu grupamento hidroxil na posição carbono 2’ na molécula de ribose que deixa propício ao ataque enzimático (composto principalmente de

ribonucleases o que dificulta a extração e a prospecção dessa molécula) e iônico (cátions divalentes) na ligação fosfodiéster (LINDAHL, 1993).

Como o DNA está altamente integrado com o circuito biológico existe um arsenal de enzimas que realizam o reparo do DNA atuando como guardiãs do genoma que constantemente é modificado por fatores endógenos (falha nos mecanismos enzimáticos e stress químico) e exógenos (físico, químico e biológico). A quantidade de enzimas de reparo evidencia o alto investimento feito pelas células para proteger “livro da vida” (DNA) (ALBERTS, 2010).

Com todas essas características de instabilidade a pergunta se repete porque ou o que favorece a ubiquidade do DNA frente a outras moléculas?

Uma das características que pode ser elencada é o mecanismo de reparo que o DNA apresenta. Mesmo sendo uma molécula instável e vulnerável no ambiente caótico intracelular o reparo faz com que o DNA se mantenha parcialmente íntegro, ou seja, mantendo as variações em um nível mínimo assim perpetuando a molécula entre gerações. O reparo é extremamente preciso, mas não perfeito, portanto o DNA está sujeito a mutações que podem ser essenciais para a sobrevivência de um organismo ou extremamente deletérias forçando o organismo a sua própria destruição. Sem o reparo a perda de informações do DNA seria alta devido as lesões diárias supracitadas que a molécula sofre, logo a sequência iria se perder e consequentemente o código mudaria e o DNA ficaria sem função alguma. Não cabe a esse texto explicar os pormenores da complexa via de reparo do DNA (ALBERTS, 2010).

A segunda lei da termodinâmica também ampara a prevalência do DNA visto que a formação da dupla hélice é favorecida entalpicamente liberando energia para o meio assim, portanto sendo uma reação exotérmica que é interpretada por um aumento de ligações favoráveis (ligações de hidrogênio e interações π - π “stacked”) fazendo com que a estrutura dificilmente se desassocie, no entanto com a diminuição da Entalpia há um aumento na Entropia que favorece a flexibilidade do esqueleto que favorece a interação com histonas e enzimas. O processo de desnaturação das fitas ocorre o contrário no caso há uma absorção do calor e um decréscimo de Entropia. Essas características físicas estão supersimplificadas, pois como já foi dito o DNA interage com outras moléculas da solução aquosa que está inserido, consequentemente interferindo diretamente na energia do processo (KOOL, 2001; KOOL, 1997).

Outro fator da ubiquidade é a formação do empilhamento de bases que é um fator estabilizante para a molécula. Os grupamentos fosfatos carregados negativamente no

esqueleto das cadeias de DNA repelem-se mutuamente. No entanto, essa interação desestabilizadora é superada pelas ligações de hidrogênio e o empilhamento de bases (“ π stacking” – ligações não covalentes entre anéis aromáticos que possuem ligações π) favoráveis. As ligações de hidrogênio por si só são fracas, mas quando existem várias - elas dão uma avidez grande entre as fitas visto que uma ligação de hidrogênio possui entre 0,7 a 1,6 kcal/mol já em um oligonucleotídeo contendo 6 ligações G-C (18 ligações de hidrogênio) possui 8,3 kcal/mol. As interações “ π stacking” também mostram grande relevância para manter o código protegido geometricamente na parte interna da molécula, estudos revelam que o empilhamento entre os anéis bicíclicos das purinas é mais forte do que o empilhamento entre pirimidinas sendo assim um fator eletrostático importante no reconhecimento do DNA por enzimas. Por essas condições que a estrutura de dupla hélice é mais estável do que cadeias simples como o RNA ou ssDNA e sua formação provoca um ganho líquido na entropia (KOOL, 2001; KOOL, 1997).

A capacidade do DNA se adaptar a diferentes ambientes assumindo diferentes polimorfismos como o A-DNA, B-DNA e etc. também contribui para a estabilidade geral (BASAL, 2003). Formas geométricas alternativas como a “G-Quadruplex”, “i-motif” facilitam o acesso e o reconhecimento da sequência esta habilidade também é importante para a prevalência do biopolímero (TRAVERS; MUSKHELISHVILI, 2015).

Interações entre o DNA e cátions como o Mg^{2+} e proteínas como as histonas também afetam a particularidade do DNA de ser uma molécula dinâmica resultando em sua difusão por todos os organismos vivos. A habilidade do DNA de interagir com histonas também é imprescindível, pois deixa o DNA que é uma molécula extremamente longa e fina empacotado em um núcleo minúsculo, mesmo assim, mantendo a acessibilidade para a modulação enzimática e conseguinte expressão gênica (TRAVERS; MUSKHELISHVILI, 2015).

O DNA também é uma molécula onde pode se estocar energia. Quando a molécula sofre ação enzimática para suas atividades, transcrição, reparo, replicação a molécula fica em um estado relaxado (de baixa energia), no entanto quando a ação termina, outras enzimas irão utilizar o ATP (Adenosina trifosfato) para induzir uma alteração conformacional na molécula caracterizado por um estado de torção chamado de superenrolamento do DNA (TRAVERS; MUSKHELISHVILI, 2015).

Enfim esses atributos expostos nos últimos parágrafos fazem com que o biopolímero funcione como um excelente dispositivo de codificação extremamente eficiente e versátil favorecendo sua ubiquidade.

Analisando os pormenores do DNA e o RNA pesquisadores levantaram a seguinte hipótese, modificações químicas nesses biopolímeros podem gerar moléculas, outros polímeros com similaridade físico-química e com capacidade de estocar informação. A partir desse ponto começaram os trabalhos dentro do campo da xenobiologia com o intuito de avaliar e desenvolver formas alternativas do DNA.

Pesquisadores se embasaram também na própria evolução dado que existe uma teoria chamada “mundo de RNA” que aborda o início da vida celular. Segundo essa teoria o RNA tanto guardava as informações gênicas como também catalisava reações, característica que é vista ainda hoje através da ribozimas e no material genético de vírus. Essa investigação foi fruto de uma curiosidade mútua de pesquisadores que se perguntavam como se pode criar polinucleotídeos a partir do mundo primitivo. Essa teoria explica que antes do RNA e da vida celular existia uma atmosfera onde aconteciam reações químicas com cinética extremamente lenta e isso se perdurou por um longo tempo chamado de “evolução química”. Devido à complexidade do RNA estudiosos sugerem que o RNA tenha evoluído de moléculas quimicamente mais simples, mas preservando sua capacidade catalítica e de estoque de códigos, como por exemplo, o TNA, FNA e o PNA, ambos são considerados atualmente como tipos de XNA. Com o decorrer do tempo o DNA sucedeu o RNA como molécula dominante de armazenamento de dados. Mas essa hipótese chamou a atenção de pesquisadores uma vez que moléculas mais simples evoluíram para o RNA e o RNA foi dando lugar para o DNA isso numa escala evolutiva natural por que não forçar essa evolução laboratorialmente? (ALBERTS, 2010).

3.2 Xenobiologia

A xenobiologia é uma área emergente e é vista atualmente como um esforço da comunidade científica para superar as limitações impostas pela evolução dos organismos vivos naturais. O próprio prefixo do termo já explica a área de conhecimento em questão, xenobiologia trata de descrever, desenvolver formas “estranhas” de vida ainda não conhecida pelos humanos, portando não sendo encontradas na natureza. Esse tema traz a tona um velho questionamento polêmico, até onde vai o limite do homem em sua tentativa de se igualar a Deus? Porque é exatamente o que essa ciência trata, ela procura desenvolver a concepção, produção e evolução de formas alternativas de vida no laboratório, formas de vida que simplesmente ainda não existem (SCHMIDT, 2010).

Apesar de que para muitos especialistas em biologia molecular não terem ao menos escutado esse termo (xenobiologia), esse campo já é debatido há um tempo considerável. Talvez isso seja um problema da própria modernidade onde novos assuntos/tecnologias surgem em uma velocidade tão rápida que fica difícil acompanhar tudo o que há de novo.

A xenobiologia é apenas um ramo da biologia sintética que é uma área do conhecimento muito maior sendo extremamente interdisciplinar. De acordo com Serrano (2007) um grupo de especialistas europeus definiram a biologia sintética que é: “A engenharia da biologia: a síntese de complexos, com base em sistemas biológicos (ou inspirado), que as formas de exibição não existem na natureza. Uma definição muito próxima da xenobiologia causando um embaraço na mente de estudiosos.

No entanto a xenobiologia não é apenas mais uma palavra da moda, ela está ganhando cada vez mais espaço. O foco dela é a prospecção e manipulação de todos os níveis hierarquia de circuitos biológicos assim modificando desde moléculas individuais até células, tecidos e organismos completos. Como já foi dito objetivo do campo pretende desvendar os mistérios da origem da vida logo descobrindo se a química da vida é especial, funcionalmente privilegiada quando comparada a outras químicas ou se ela apenas surgiu em uma forma oportunista se aproveitando dos materiais disponíveis, isso porque a teoria evolucionista explica como as espécies ficaram complexas, mas não aborda como esta complexidade começou (SCHMIDT, 2010). Além disso, criar as chamadas proto células também chamadas de protobionte, células que teoricamente deram origem aos procariontes, com um melhor entendimento nessa área sobre a formação de vesículas e membranas poderia se realizar experimentos para se obter células totalmente artificiais (CHEN; WALDE, 2010). E finalmente a criação de organismos aprimorados com um sistema biológico ortogonal como, por exemplo, organismos ou vírus com formas de DNA e RNA sintéticos através da engenharia química e genética dessas moléculas denominando assim XNA (SCHMIDT, 2010). Como pode ser percebido essa área funciona criando do zero e também re-criando moléculas a partir de moléculas/organismos existentes buscando sempre a melhora desses circuitos dessa maneira otimizando-os para solucionar problemas atuais, portanto o objetivo desse estudo atualmente é com propósitos de formar novos sistemas biotecnológicos de produção.

3.3 O XNA

O sonho de qualquer pesquisador, sem importar a área do conhecimento, é descobrir algum produto que cause uma mudança significativa na sociedade. Atualmente o mundo está impregnado pelos avanços científicos que coperam para que a humanidade evolua sendo assim impossível viver sem as comodidades que essa área causa. Dito isso a notável revista *Scientific American* em 2012 fez uma lista das 10 inovações que são radicais o suficiente para mudar nossas vidas e um dos itens dessa lista é o XNA (JABR et al., 2012).

A vida é inconcebível sem um sistema de armazenamento genético, mas o DNA e o RNA não são exclusivos dessa propriedade. Os XNAs são formas alternativas sintéticas do natural DNA e RNA, assim são polímeros que são capazes também de armazenar dados hereditários.

O termo XNA foi primeiramente proposto por Herdewijn e Marliere (2009). Porém o tema não é recente, a partir de 1960 que os questionamentos começaram a serem feitos colocando em xeque se o DNA e o RNA são as únicas moléculas capazes de estocar informação para os organismos. Os XNAs são desenvolvidos tendo como base o “design” arquitetônico das moléculas naturais DNA e RNA por meio de modificações químicas da estrutura tripartite dessas biomoléculas é possível chegar numa molécula diferente. Como já foi mencionado neste trabalho a molécula de DNA apesar de ser ubíqua ela apresenta instabilidade, o remodelamento químico permite ao XNA um conjunto enorme de possibilidades onde será possível unir características únicas resolvendo inúmeros problemas do mundo moderno. A principal idéia do XNA é expandir o alfabeto genético (A, T, C e G) assim formando novas biomoléculas capazes de estocar mais informações originando proteínas singulares e superiores as existentes (CALLAWAY, 2014).

A infinidade de aplicações é tremenda podendo assim explorar formas em que é possível controlar e até mesmo reprogramar a composição genética de organismos biológicos. A possibilidade da incorporação de novos aminoácidos diferentes dos 20 canônicos é bem vista quando o XNA possui novas bases nitrogenadas conduzindo para a formação de novas proteínas não naturais buscando a evolução de organismos laboratorialmente e desenvolvendo enzimas capazes de aperfeiçoar processos industriais, laboratoriais ou mesmo a criação de proteínas e anticorpos que irão servir para tratar ou diagnosticar doenças (SCHMIDT, 2010). Para deixar mais claro isso é sabido que os códons podem codificar 20 tipos de aminoácidos a partir de 64 combinações de tripletos das bases nitrogenadas, agora se houvesse a adição de novas “letras” a capacidade da célula de

codificar novos aminoácidos ampliaria vastamente. O próprio XNA também vem sendo estudado para agir com um fármaco isso pelo fato de que ele possui atividade catalítica assim destruindo RNAs virais ou mesmo RNA mensageiros de oncogenes. E como esse XNAs possuem características químicas diferentes elas poderiam durar mais no organismo evitando serem degradados (TAYLOR et al., 2014).

O estudo do XNA não é apenas uma teoria presa na subjetividade, ou seja, não fica apenas no papel. Especialistas ao redor do planeta estão desenvolvendo e otimizando cada vez mais novas alternativas sintéticas para os ácidos nucleicos convencionais.

Inclusive para quem ainda desconfia desta inovação um grupo de cientistas liderado por Floyd Romesberg conseguiram inserir no material genético da bactéria *Escherichia coli* um novo par de bases no qual ficou conhecido por X e Y (d5SICS e dNaM) assim sendo o primeiro organismo semi-sintético possuindo um alfabeto genético expandido. O grupo construiu um organismo com 6 nucleotídeos de DNA abrindo a possibilidade para a formação de 216 códons consequentemente viabilizando a construção de proteínas com 172 tipos diferentes de aminoácidos o que é realmente impressionante. Resumidamente esse experimento foi possível, por que os pesquisadores inseriram na bactéria um gene de um Diatomáceo (uma alga unicelular) no qual codificava uma proteína NTT (Transportadora de Nucleotídeos Trifosfato) que faz o transporte de nucleotídeos canônicos e os recém descobertos X e Y (cujo nome científico é d5SICS e dNaM respectivamente) para o interior da célula. Pesquisadores também desenvolveram um plasmídeo contendo um único par de base “estranho” e inseriram na *E. coli*. A colônia de bactérias foi alimentada com um meio rico em nucleotídeos X e Y e por meio da proteína NTT os nucleotídeos foram importados do meio de cultura para o DNA através da maquinaria enzimática própria da *E. coli* os pares de bases não naturais foram também replicados quando a bactéria entrava em divisão. O método foi validado através de uma técnica adaptada de PCR (Reação da Cadeia Polimerase) (ROMESBERG et al., 2014).

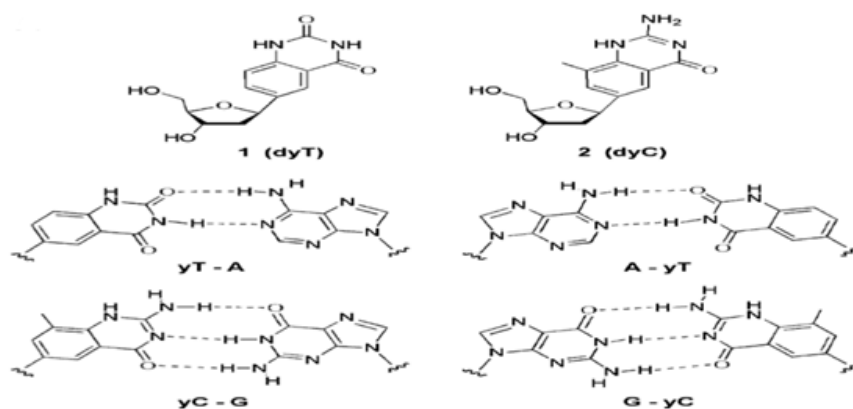
3.4 Principais modificações em formas alternativas de DNA artificial

Atualmente há uma lista enorme de novos candidatos a “Xeno nucleic acids”, portanto neste trabalho foram elencados os principais tipos de modificação do DNA, considerados como promessas para o avanço biotecnológico.

3.4.1 Modificações nas bases nitrogenadas

As modificações nas bases são imprescindíveis para a expansão do repositório de informações genéticas, mas é importante frisar que as modificações obedecem algumas especificações químicas a fim de evitar conflitos estéricos na molécula de XNA assim se mantendo fiel a estrutura dupla hélice original de Watson e Crick. Os oligonucleotídeos sintéticos com mudanças nas bases que estão sendo mais bem tolerados são a partir de modificações no sítio C5 em pirimidinas e N7 em purinas, visto que alterações nessas partes provocam um melhor comportamento da molécula (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012). Uma proposta de alteração é a incorporação de um grupamento benzeno no sítio C5 e C6 de pirimidinas formando assim uma benzopirimidina que ficou conhecida como yT e yC (Figura 3) que é uma base nitrogenada com maior tamanho molecular assim geralmente ficando alocada no sulco maior mitigando alterações físico químicas. Essas novas bases conseguem interagir com as bases nitrogenada canônicas A e G (LEE; KOOL, 2005).

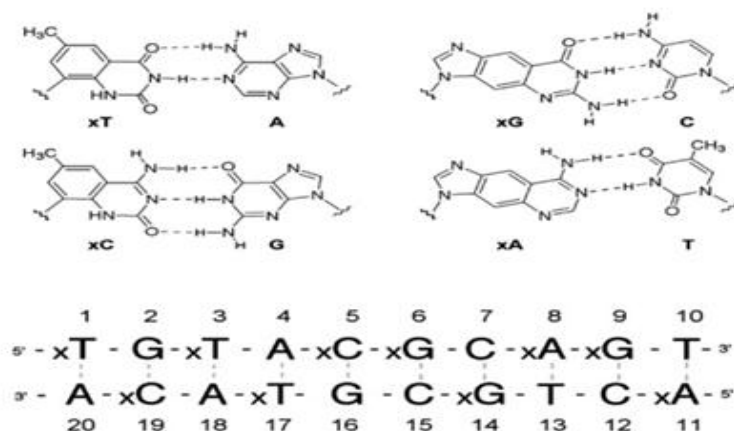
Figura 3: Bases nitrogenadas alternativas yY, yC e a interação com bases canônicas.



Fonte: Adaptado de Lee e Kool (2005).

Posteriormente um estudo experimental do mesmo laboratório da criação do yDNA propôs uma nova intervenção o xDNA. Nesse trabalho houve uma maior exploração da homologação com grupamentos benzínicos desenvolvendo assim as quatro bases modificadas: xA, xC, xT e xG (Figura 4) além de comprovar experimentalmente sua estabilidade *in vitro* assumindo uma forma parecida com o B-DNA e também a complementaridade com bases naturais, portanto formando um sistema com 8 bases (KOOL et al., 2006).

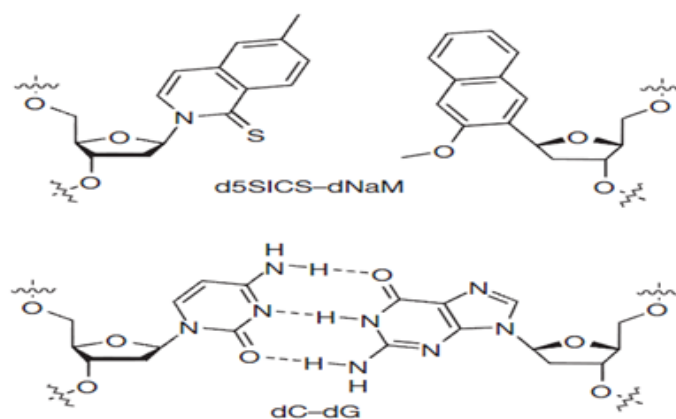
Figura 4: Bases nitrogenadas alternativas xT, xG, xC, xA e interações com bases canônicas.



Fonte: Adaptado de Kool (2006).

Os pares de base d5SICS e dNaM (Figura 5) envolvidos do trabalho da *E.coli* já descrito neste texto também mostram-se promissores na expansão do alfabeto por sua estabilidade *in vivo*.

Figura 5: Bases nitrogenadas alternativas d5SICS, dNaM e interação entre elas.



Fonte: Adaptado de Romesberg et al. (2014).

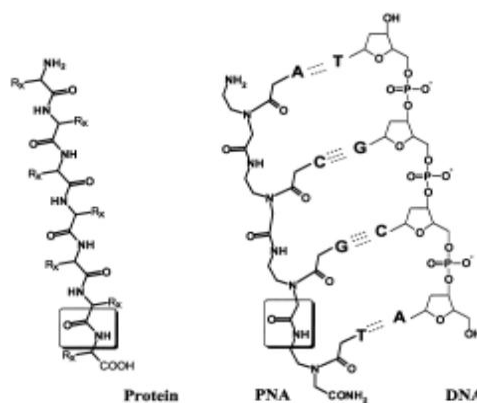
É importante salientar que não existem regras para o desenvolvimento de bases em XNA o que realmente faz a diferença e a criatividade do pesquisador. Com isso novas bases estão sendo criadas a partir de um esqueleto também modificado como é o caso de trabalhos com PNA (“Peptide nucleic acid”) que tem sinalizado uma excelente perspectiva devido as propriedades notáveis de hibridização com moléculas de RNA e DNA (HUDSON; WOJCIECHOWSKI, 2007; MATARAZZO, 2015).

3.4.2 Modificações no esqueleto

Quando há alguma modificação química na molécula de DNA, mesmo que ínfima, essa nova molécula passa a não ser mais reconhecida pela biologia celular existente, para sobrepor esse problema se faz necessário criar um XNA portando uma arquitetura molecular que consiga interagir com biomoléculas já existentes como o RNA, DNA fazendo não só o pareamento mas também a hibridização. Além de que é importante que a molécula de XNA também consiga atrair eletrostaticamente enzimas e se comportar bem no sítio catalítico delas permitindo que as enzimas exerçam as tarefas de reparo, transcrição e replicação. Baseando-se nisso pesquisadores estão elaborando cada vez mais XNAs que permitam esse tipo de ação e uma das estratégias é a mudança no esqueleto (grupo fosfato e açúcar) e suas ligações (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012).

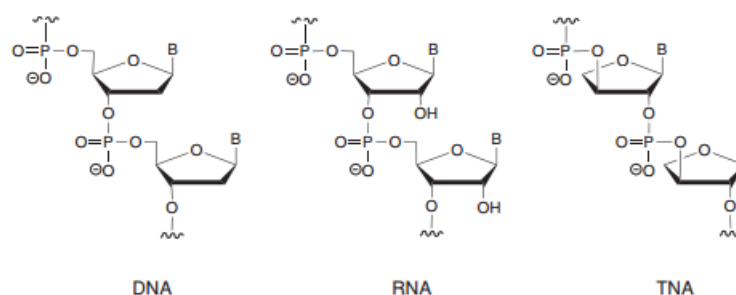
O PNA é uma dessas mudanças, nele existe uma sequência ordenada que se repete de peptídeos N-(2-aminoetil)glicina ligados por ligação peptídica assim como em proteínas (Figura 6). Nessa alternativa não há nem o grupo fosfato nem grupos de açúcar e as bases nitrogenadas se ligam com o esqueleto através de uma ligação metileno carbonil. Como já foi dito o PNA apresenta uma excelente ligação com moléculas de DNA apesar da diferença química divergente isso se faz devido a molécula possuir uma carga neutra assim evitando interações com o meio e repulsão com a molécula de DNA. Essa molécula vem sendo estudada para atuar como um quimioterápico, pois também é degradada com certa dificuldade (HUDSON; WOJCIECHOWSKI, 2007; NIELSEN; EGHOLM, 1999). O princípio de usar o XNA como quimioterápico vem da capacidade de hibridizar com o DNA, podendo assim silenciar oncogenes específicos.

Figura 6: Comparação estrutural entre a proteína e o PNA interagindo com uma fita de DNA.



O TNA (“Threose nucleic acid”) é caracterizado por possuir um grupamento açúcar com quatro carbonos diferentemente do DNA e RNA que possui cinco. Ligações fosfodiéster estão orientadas no carbono 2’ e 3’ (Figura 7). O TNA também consegue interagir com DNA devido a mudança sutil assim preservando atributos físico químicos e podendo formar estruturas duplex estáveis e anti-paralelas. Os avanços com este XNA também são promissores visto que pesquisadores já desenvolveram uma DNA polimerase (TherminatorTM) para esse ácido nucléico (ZHANG, YU, CHAPUT, 2013; ICHIDA et al., 2005).

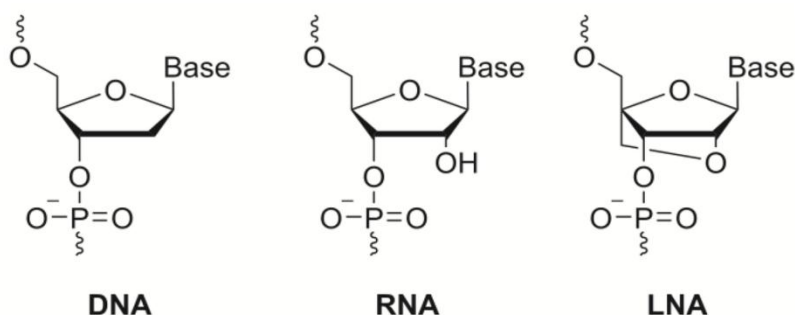
Figura 7: Comparação entre as estruturas químicas do DNA, RNA e TNA.



Fonte: Zhang, Yu e Chaput (2013).

Por possuir uma estrutura mais rígida o LNA (“Locked nucleic acid”) exibe uma ponte entre o carbono 4’ e o oxigênio que se liga como o carbono 2’ do anel de ribofuranose (Figura 8). A boa afinidade com ácidos nucléicos naturais, baixa toxicidade e a estabilidade metabólica faz com que este também seja uma alternativa como arma na clínica oncológica (GRÜNWELLER; HARTMANN, 2007).

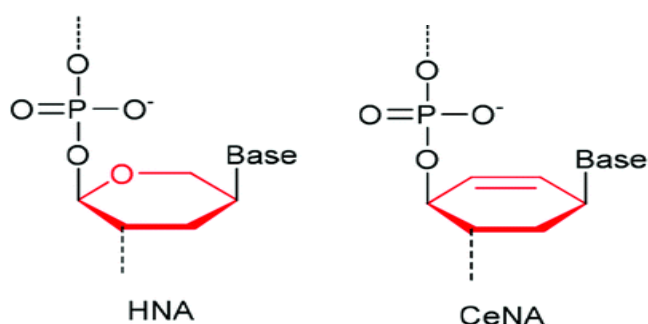
Figura 8: Comparação entre as estruturas químicas do DNA, RNA e LNA.



Fonte: Astakhova (2014).

Outra forma de se pensar é a substituição da ribofuranose por um anel contendo seis átomos que pode ser encontrada no CeNA (“Cyclohexenyl nucleic acid”) e no HNA (“Hexitol nucleic acid”) (Figura 9). Ambos conseguindo a interação com DNA e RNA, porém apresentando baixa interação com enzimas descobertas até o momento (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012).

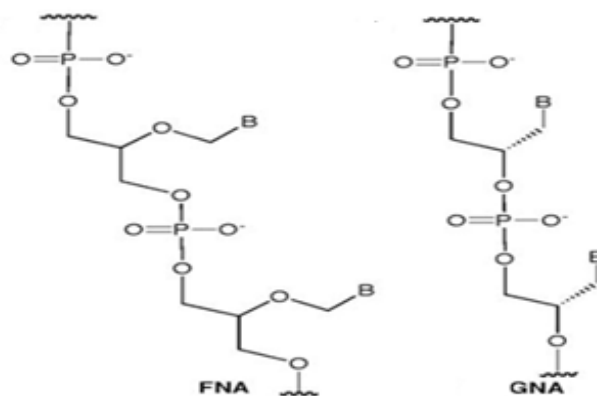
Figura 9: Estruturas químicas do HNA e CeNA.



Fonte: Adaptado de Brummelhuis (2014).

Alterações mais drásticas também foram propostas como os oligonucleotídeos sintéticos FNA (“Flexible nucleic acid”) e o GNA (“Glycerol nucleic acid”). O FNA tem em sua constituição formil glicerol e o GNA é um ácido nucléico baseado em glicidol resultando um esqueleto de propileno glicol fosfato diéster (Figura 10). A grande relevância destes polímeros vem da fácil interação com a enzima *Therminator*TM simplificando sua síntese, no entanto, a baixa hibridização com o DNA faz com que seja necessário algumas modificações adicionais (PINHEIRO; HOLLIGER, 2012; APELLA, 2009).

Figura 10: Estruturas químicas do FNA e GNA.



Fonte: Adaptado de Apella (2009).

A tecnologia advinda da biologia sintética irá trazer diversos benefícios para a sociedade, no entanto, e preciso ter cuidado com a expansão dessa área, porque problemas como a exclusão tecnológica, bioterrorismo, regulamentação entre outros podem manchar o nome dessa área.

4 Considerações finais

Em suma muitos avanços já foram feitos na área da xenobiologia especificamente na parte de genética sintética, não obstante, ainda existem muitos desafios para colocar essa tecnologia na prática. Um dos grandes desafios de existir um organismo com conteúdo genético ortogonal é que esse material genético desconhecido fica “invisível” dentro da célula (sem ou baixa interação com proteínas e metais), ou seja, não existe ainda como integralizar o XNA com o organismo vivo por isso existe um esforço para a criação de proteínas ligadoras de XNA, que sejam fíeis ao substrato e que consigam manter a atividade para realizar processos de síntese, replicação, transcrição e reparo *in vivo*.

Toda nova tecnologia pode ter vantagens e desvantagens assim exibindo vantagens e desvantagens para a sociedade como um todo. O direcionamento dessa tecnologia para fins maléficos poderá causar novos tipos de delitos e o próprio terrorismo, quando acessível em mãos de pessoas mal intencionadas. Impactos de natureza bioética podem surgir levantando a questão: será que essa tecnologia será acessível para todos ou irá ser apenas mais uma tecnologia disponível no domínio de poucos. Outro aspecto importante são as regulamentações impostas pelos governos que essa tecnologia poderá sofrer, logo apenas podendo realizar o estudo com XNA sobre certas especificações.

O futuro ainda se encontra obscuro assim como o passado. A xenobiologia pode abrir portas para um novo paradigma sobre o entendimento da vida e natureza, pois muitos XNAs trabalhados nos dias atuais podem ter sido um pré-requisito para a formação do “mundo de RNA” e consequentemente a ubiquidade do DNA.

Muitos podem até achar que a natureza já tentou de tudo para aperfeiçoar os sistemas biológicos, mas os xenobiologistas discordam e vem ano após ano mostrando que a evolução pode ser continuada dentro de um laboratório.

A exploração desse mundo de XNA poderá resolver problemas que hoje são considerados inviáveis com a tecnologia do momento. Respondendo a pergunta se nossa comunidade científica está ou não tentando sobrepor algum tipo de poder divino, não se sabe ao certo, mas o que é sabido é a necessidade de continuar a adicionar informações

tecnológicas para que se consiga sobrepor os problemas atuais e para isso é necessário não colocar limites nem obstáculos no progresso científico desta forma deixando as pessoas irem espontaneamente aonde a mente e a capacidade intelectual/criativa disserem para elas irem.

5. Referências Bibliográficas

ALBERTS, B et al. **A biologia molecular da célula**. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ÁCIDOS Nucléicos. **Cómo la estructura comunica la información**. 2016. Disponível em: <<http://es.slideshare.net/jocsanchezmo/acidos-nucleicos-me-ccorta> >. Acesso em: 14 jun. 2016.

APELLA, D. Non-natural nucleic acids for synthetic biology. **Current Opinion in Chemical Biology**, London, v. 13, n. 5, p. 687-696, dez. 2009.

ASTAKHOVA, K. Toward non-enzymatic ultrasensitive identification of single nucleotide polymorphisms by optical method. **Chemosensors**, v. 2, n. 3, p. 193-206, jul. 2014.

BANSAL, M. DNA structure: Revisiting the Watson-Crick double helix. **Current Science**, Bangalore v. 85, n. 11, p. 1556-1563, dez. 2003.

BINTU, L. et al. Nucleosomal elements that control the topography of the barrier to transcription. **Cell**, Cambridge, v. 151, n. 4, p. 738-749, nov. 2012.

BRUMMELHUIS, N. Controlling monomer-sequence using supramolecular templates. **Polymer Chemistry**, v. 6, p. 654-667, dez. 2014.

CALLAWAY, E. **First life with “alien” DNA**. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/news/first-life-with-alien-dna-1.15179>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

CHEN, I. A., WALDE, P. From self-assembled vesicles to protocells. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, Woodbury, v. 2, n. 7, p. 1-13, jul. 2010.

CHURCH, G. M.; GAO, Y.; KOSURI, S. Next-generation digital information storage in DNA. **Science**, New York, v.149, n.687 p. 1-2, ago. 2012.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do colégio brasileiro de cirurgiões**. Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, dez. 2007.

CRICK, F. H. C. Central dogma of molecular biology. **Nature**, London, v. 227, p. 561-563, ago. 1970.

CRICK, F. H. C; WATSON, J. D. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature**, London, v. 171, p. 737-738, abr. 1953.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364-378, out. 2014.

GRÜNWELLER, A.; HARTMANN, R. K. Locked nucleic acid oligonucleotides: the next generation of antisense agents? **BioDrugs**, Auckland, v. 21, n. 4, p. 235-243, 2007.

HERDEWIJN, P.; MARLIERE, P. Toward safe genetically modified organisms through the chemical diversification of nucleic acids. **Chemistry & biodiversity**, Zurique, v. 6, n. 6, p. 791-808, mar. 2009.

HUDSON, R. H.; WOJCIECHOWSKI, F. Nucleobase modifications in peptide nucleic acids. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, Hilversum, v. 7, n. 7, p. 667-679, s.m. 2007.

ICHIDA, J. K. et al. High fidelity TNA synthesis by Terminator polymerase. **Nucleic acids research**, London, v. 33, n. 16, p. 5219-5225, set. 2005.

KAUSHIK, M. et al. A bouquet of DNA structures: Emerging diversity. **Biochemistry and Biophysics Reports**, Amsterdam, v. 5, p. 388-395, mar. 2016.

KOOL, E. T. et al. Toward a designed, functioning genetic system with expanded-size base pairs: solution structure of the 8-base xDNA double helix. **Journal of the American Chemical Society**, Washington DC., v. 128, n. 45, p. 14074-14711, nov. 2006.

KOOL, E. T. Hydrogen bonding, base stacking and steric effects in DNA replication. **Annual review of biophysics and biomolecular structure**, Palo Alto, v. 30, p. 1-22, 2001.

KOOL, E. T. Preorganization of DNA: Design Principles for improving nucleic acid recognition by synthetic oligonucleotides. **Chemical reviews**, Washington, v. 97, n. 5, p. 1473-1488, ago. 1997.

LEE, A. H.; KOOL, E. T. A new four-base genetic helix, yDNA, composed of widened benzopyrimidine-purine pairs. **Journal of the American Chemical Society**, Washington DC., v. 127, n. 10, p. 3332-3338, mar. 2005.

LINDAHL, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. **Nature**, London, v. 362, p. 709-715 abr. 1993.

MATARAZZO, A. **Design, synthesis and study of novel nucleobase analogs**. 2015. 197 f. Dissertação (Graduação) do programa de graduação em química da universidade de Western Ontario, Ontario, 2015.

MILLER, S. L. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. **Science**, New York, v. 117, p. 528-529, maio 1953.

NIELSEN, P. E.; EGHOLM, M. An introduction to peptide nucleic acid. **Current issues in molecular biology**, Wymondham, v. 1, n. 2, p. 89-104, 1999.

OREGON STATE UNIVERSITY. **Linus Pauling and The Race for DNA**. Corvallis, Disponível em: <<http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/dna/index.html>>. Acesso em: 21 mar. 2016.

PASTERNAK, K.; KOCOT, J.; HORECKA, A. Biochemistry of Magnesium. **Journal of Elementology**, Olsztyn, v. 15, n. 3, p. 601-616, jul./set. 2010.

PINHEIRO, V. B.; HOLLIGER, P. The XNA world: progress towards replication and evolution of synthetic genetic polymers. **Current Opinion in Chemical Biology**, London, v.16, p. 245-252, ago. 2012.

POZZOBON, A. **Etimologia e abreviaturas de termos médicos**. Disponível em: <https://www.univates.br/editora-univates/media/publicacoes/16/pdf_16.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2016.

ROMESBERG, F. et al. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. **Nature**, London, v. 509, p. 385-388, maio 2014.

SCHMIDT, M. PEI, L. Synthetic Toxicology: Where Engineering Meets Biology and Toxicology. **Oxford Journals**, Oxford, v. 120, p. 204-224, out. 2010.

SCHMIDT, M. Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool. **Bioessays**, v. 32, p. 322-331, abr. 2010.

SERRANO, L. Synthetic biology: promises and challenges. **Molecular System Biology**, v. 3, n. 158, p. 1-5, dez. 2007.

SÓ BIOLOGIA. **From nucleotide to DNA**. 2016. Disponível em: <<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Citologia2/AcNucleico2.php>>. Acesso em: 14 junho 2016.

SILVA, I. **Estudos estruturais da cromatina: ação do colesterol e obtenção do complexo receptor nuclear: nucleossomo**. 2013. 105 f. Dissertação (Mestrado) apresentada ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

TAYLOR, A. et al. Catalysts from synthetic genetic polymers. **Nature**, London, v. 518, p. 427-430, dez. 2014.

TRAVERS, A.; MUSKHELISHVILI, G. DNA structure and function. **Federation of European Biochemical Societies Journal**, Amsterdam, v. 282, p. 2279-2295, jun. 2015.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature**, London, v. 171, p. 737-738, abr. 1953.

WEINHOLD, B. Epigenetics: the science of change. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 3, p. 160-167, mar. 2006.

WING, R. et al. Crystal structure analysis of a complete turn in B-DNA. **Nature**. London, v. 287, p. 755-758, out. 1980.

JABR, F. et al. World Changing Ideas 2012: 10 innovations that are radical enough to alter our lives. **Scientific American**, v. 307, n. 6, p. 34-45, dez. 2012.

ZHANG, S.; YU, H.; CHAPUT, J. Synthesis of threose nucleic acid (TNA) triphosphates and oligonucleotides by polymerase-mediated primer extension. **Current protocols in nucleic acid chemistry**, New York, v. 2013, n. Supl. 54, p. 1-17, jun. 2013.